

# 危重病性肌病/危重病性多发性神经病的临床研究进展

管玉青 综述 潘速跃 审校

南方医科大学南方医院神经内科 广东省广州市 510515

**摘要:**危重病性肌病(CIM)和危重病性多发性神经病(CIP)是ICU患者的严重并发症之一,临床表现为弛缓性肢体无力和呼吸机撤离困难。CIM和/或CIP使患者机械通气时间延长、死亡率升高,并可导致长期功能障碍。其危险因素包括严重的基础疾病、多脏器功能衰竭、高血糖等。近期临床研究结果认为CIM和CIM合并CIP较CIP更多见。神经电生理检查是诊断CIM和/或CIP重要依据,直接肌肉刺激(DMS)可鉴别CIP和CIM。CIM的预后好于CIP及CIM合并CIP。CIM和/或CIP的预防和治疗包括减少四肢肌肉和呼吸肌制动、早期积极治疗败血症、早期肠内营养、强化胰岛素治疗和肌肉电刺激治疗等。

**关键词:**危重病性肌病;危重病性多发性神经病;ICU获得性肌无力

危重病性肌病(critical illness myopathy, CIM)和危重病性多发性神经病(critical illness polyneuropathy, CIP)分别由MacFarlane等和Bolton等于1977年和1984年首先提出。CIM和/或CIP是重症监护病房(intensive care unit, ICU)内获得性肌无力的主要原因<sup>[1]</sup>。现代ICU的发展使得危重症患者的存活率提高,更多患者在ICU内接受长时间治疗, CIM和/或CIP的发生也随之增多<sup>[2]</sup>。发生CIM和/或CIP的患者机械通气时间和住院时间延长、在院死亡率升高,并可遗留长期功能障碍<sup>[1]</sup>。CIM和/或CIP可发生于成人或儿童,现有的文献绝大多数为成人资料。作为ICU患者的常见、严重并发症, CIM和/或CIP日益受到重视,近年来有较多综述和前瞻性临床研究结果发表。

## 1 概念

### 1.1 CIM

CIM是在危重症基础上出现的肌肉病变。临床表现为肢体近端弛缓性肌无力,可累及四肢肌肉、颈肌、躯干肌、面部肌肉和膈肌,眼外肌不受累;大多数患者出现呼吸机撤离困难。电生理检查可发现肌纤维兴奋性减低;肌活检可见原发性肌肉损害,根据骨骼肌病理改变可分为粗肌丝肌球蛋白缺失、急性坏死性肌病、横纹肌溶解和恶液质肌病等亚型<sup>[3]</sup>。

### 1.2 CIP

CIP是危重症基础上发生的多发性神经病,临床表现为呼吸机撤离困难,可伴有肢体无力。电生

理检查呈运动和感觉神经轴索病变的表现<sup>[4]</sup>。

### 1.3 CIM和/或CIP

CIM和/或CIP(critical illness myopathy and/or neuropathy, CRIMYNE)这一概念来自意大利1998年至2001年开展的多中心CRIMYNE研究,该研究未强调CIM和CIP的鉴别诊断,用CRIMYNE概括CIM和CIP单独或合并存在的状况<sup>[1]</sup>。

### 1.4 危重病性多发性神经肌肉病

危重病性多发性神经肌肉病(critical illness polyneuromyopathy, CIPNM)在文献中这一概念有两种不同的含义,一是指CIM合并CIP(CIM + CIP)<sup>[3]</sup>,二是指CIM和/或CIP<sup>[1]</sup>。

## 2 发病率与危险因素

### 2.1 发病率

由于研究人群的基础病变、危险因素、诊断标准等方面不一致,文献中对CIP、CIM及CIP合并CIM发病率的统计有较大差异<sup>[5]</sup>。前瞻性临床研究结果表明,在败血症、系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)或多器官功能衰竭的ICU患者,25%~50%出现神经肌肉病变的临床表现,神经电生理检查证实功能异常者比例更高;急性呼吸窘迫综合征患者中CIM和/或CIP的发病率为34%~60%;在ICU停留超过7d的患者中CIM和/或CIP发病率为24%~77%。之前有报道认为CIP的发生率高于CIM,近年来的临床研究结果认为CIM和CIM + CIP更多见<sup>[6]</sup>。临床查体和常规神经传导/肌电图检查易漏

基金项目:南方医科大学南方医院院长基金(2013Z003)

收稿日期:2014-05-13;修回日期:2014-07-29

作者简介:管玉青(1972-),女,主治医师;博士,主要从事神经肌肉病的研究。Email:13925119209@163.com。

诊 CIM,应用直接肌肉刺激 (direct muscle stimulation, DMS) 可发现肌纤维兴奋性的改变,有助于 CIM 和 CIM + CIP 的确诊。

## 2.2 危险因素

报道的 CIM 和/或 CIP 的危险因素包括严重基础疾病、多脏器功能衰竭、ICU 停留时间长、高血糖、肾功能衰竭和肾替代治疗、高渗状态、肠外营养、低蛋白血症、神经功能衰竭、应用氨基甙类抗生素、神经肌肉阻滞剂和静脉应用糖皮质激素等<sup>[5,7,8]</sup>。研究中强调对 CIM、CIP 和 CIM + CIP 进行明确区分,否则无法确定其各自的发病率和危险因素。

## 3 诊断

### 3.1 诊断标准

#### 3.1.1 CIP 诊断标准<sup>[3]</sup>

3.1.1.1 主要表现 ①危重症患者(多器官功能障碍)。②广泛肢体无力和/或呼吸机撤离困难,并可排除非神经系统病变因素(如心脏或肺部病变)所致。③神经电生理检查提示多发轴索性运动/感觉周围神经病变:两条以上神经的复合肌肉动作电位(CMAP)、感觉神经动作电位(SNAP)波幅低于正常下限的 80%;无传导阻滞或 F 波潜伏期延长;肌电图示动作电位募集减少(早期)、纤颤电位和长时程、高波幅动作电位(数周后)。

3.1.1.2 支持性表现 ①重复神经刺激无波幅递减。②肌活检无肌球蛋白缺失。③神经活检示轴索变性。④DMS 检查刺激运动神经和直接刺激肌肉所得的 CMAP 波幅比(neCMAP/dmCMAP)小于 0.5。

3.1.1.3 诊断 CIP 条件 (1)符合 3 项主要表现;(2)若主要表现中符合第①+②项,同时满足支持性表现中的①+②、①+③或①+④。

#### 3.1.2 CIM 诊断标准<sup>[3]</sup>

3.1.2.1 临床表现 ①患者有基础危重病。②肢体无力和/或呼吸机撤离困难,并可排除非神经系统病变因素(如心脏或肺部病变)所致。③在两条以上神经 CMAP 波幅低于正常下限的 80%,无传导阻滞。④SNAP 波幅高于正常下限的 80%。⑤肌电图示短时程、低波幅的动作电位,在不能配合的患者 CMAP 时程延长或 DMS 提示肌细胞膜兴奋性减低。⑥重复神经刺激无波幅递减现象。⑦肌活检提示原发性肌肉病变(肌球蛋白缺失或肌坏死)。

3.1.2.2 诊断 CIM 条件 满足上述 7 条标准,可确诊 CIM;若符合第①条+第③-⑥条,诊断很可能

CIM。

3.1.3 CIM + CIP 诊断标准 当电生理检查和肌活检结果提示肌肉损害与轴索型神经病变共存时,诊断 CIM + CIP<sup>[9]</sup>。

## 3.2 临床诊断

很多 CIM 和/或 CIP 患者不能及时诊断,主要原因是患者在意识障碍、开放气道、镇静等状况下,无法进行有效交流和配合,病史采集和神经系统检查受到局限。同时医生的注意力更集中于生命体征及意识的改变,容易忽视新发神经肌肉病变的体征<sup>[1]</sup>,通常到全身情况好转、意识恢复而出现难以解释的肢体瘫痪和呼吸机撤除困难时,才意识到发生了 CIM 和/或 CIP。对比 CIP 和 CIM 的诊断标准不难看出,两者的临床表现指标并无区别,由于危重症患者感觉查体可靠性下降,在 CIP 的诊断标准中对感觉障碍并无要求。

## 3.3 电生理诊断

神经电生理检查有助于病变的定位,是诊断 CIM 和/或 CIP 重要依据<sup>[7]</sup>。电生理检查可用于监测病情变化及进行疗效评价<sup>[1]</sup>。

ICU 中神经电生理检查存在一定困难。ICU 病床周围常有监护仪、输液泵、呼吸机等设备,环境中 60 Hz 干扰会影响感觉神经传导、F 波和针极肌电图的检测。检查前需优化用电环境(关闭电灯和不必要的电子设备,专用独立插座),针对 60 Hz 干扰调整滤波参数;在肌电图检查时要注意通过声音来判断异常自发电位。患者皮温过低或水肿会影响检查结果,血管内留置管道、局部液体渗出等使可检查的部位受到限制<sup>[1]</sup>。针对 CIM 和/或 CIP 的诊断,在 ICU 需要应用不同于普通神经传导/针极肌电图的特殊流程<sup>[1]</sup>。在危重症患者,异常自发活动和 CMAP 减低为非特异性改变,既可见于 CIM 又可见于 CIP。当临床体检和常规神经电生理检查不能区分 CIP 和 CIM,或考虑两者合并存在时,应行 DMS 明确诊断。DMS 常用检测部位为胫前肌,肌肉直接刺激诱发的动作电位(dmCMAP)波幅反映肌纤维膜兴奋性,计算刺激运动神经得到的动作电位(neCMAP)和 dmCMAP 的波幅比值(neCMAP/dmCMAP),若 dmCMAP 和 neCMAP 波幅均减低(低于 3 mv),neCMAP/dmCMAP 接近 1,说明肌膜兴奋性减低,支持 CIM 诊断;若 neCMAP/dmCMAP 小于 0.5,提示周围神经病变;如果反复刺激不能诱发出动作电位和肌肉收缩,判断为所检肌肉

兴奋性消失。对于呼吸肌无力以及脱机困难的患者,膈神经传导检查具有重要价值。

CMAP 时程延长是 CIM 的重要特点,与波幅减低同时存在。在 CIM,近端和远端神经刺激所得到的 CMAP 形态一致,籍此可与脱髓鞘性周围神经病变鉴别,后者导致的 CMAP 时限延长在近端刺激时更明显;轴索病变中(如 CIP),CMAP 时程不延长<sup>[1]</sup>。

### 3.4 其他辅助检查

3.4.1 肌酸肌酶(CK) CIM 患者中 50% 以上伴有 CK 增高,且呈一过性,CK 正常不排除 CIM 的诊断<sup>[3]</sup>。显著的 CK 增高(>10000 U/L)合并肌红蛋白尿,提示横纹肌溶解或急性坏死性肌病。

3.4.2 影像学检查 部分患者需行头颅或颈椎 MRI 检查除外脑干病变或高颈段病变导致的四肢瘫。

3.4.3 其他实验室检查 在存在鉴别诊断问题时,根据临床表现和神经电生理检查结果可行脑脊液检查、乙酰胆碱受体抗体、抗核抗体检查等。

3.4.4 肌肉/周围神经活检 通常在考虑有其他病变可能(如炎性肌病)或需要肌活检结果指导治疗时行肌活检。一般不需做周围神经活检。

### 3.5 鉴别诊断

CIM 和/或 CIP 需与导致 ICU 患者肌无力的其他原因鉴别:①原发性神经肌肉病变(如 GBS、运动神经元病、重症肌无力等)导致患者入住 ICU;②原有较轻的或无症状的神经肌肉病变,合并危重症后由于病情、药物等因素诱发加重;③中枢神经系统病变(如脑干病变、高颈髓病变等)<sup>[3]</sup>。

鉴别诊断主要依靠临床查体和神经电生理检查。临床查体时应特别注意肌无力的分布模式、腱反射改变、束颤、感觉障碍和眼球活动障碍、瞳孔改变等重要体征。可出现于 ICU 患者的轴索型周围神经病变除 CIP 外还有轴索型 GBS、血卟啉病和血管炎性神经病,以及某些中毒或代谢性神经病。鉴别诊断需要详细的病史询问、查体及针对性实验室检查,还应充分考虑患者基础病变和药物的影响。

### 4 预防和治疗

CIM 和/或 CIP 目前尚无公认的特效治疗方法,其早期诊断、早期干预尤为重要。已报道的预防和治疗的方法有:

#### 4.1 维持肢体活动

尽可能避免应用镇静剂、神经肌肉阻滞剂,缩

短肢体制动时间,尽早(可在脱离呼吸机前)启动理疗及肢体康复锻炼<sup>[4,10]</sup>,有研究显示早期康复治疗可缩短 CIM 和/或 CIP 患者的机械通气时间<sup>[11]</sup>。

#### 4.2 尽可能避免呼吸肌制动

尽可能避免应用抑制膈肌收缩的药物(鸦片制剂、异丙酚等)<sup>[10]</sup>,调节通气模式使患者尽可能保持自主呼吸。

#### 4.3 早期积极治疗败血症

败血症持续时间与 CIM 和/或 CIP 的发病率和严重程度相关,早期、积极治疗败血症可预防 ICU 获得性肌无力<sup>[10]</sup>。

#### 4.4 早期肠内营养

饥饿状态下的细胞自噬机制可通过清除已破坏的细胞器、改善细胞内环境而提高肌肉收缩产能的效率<sup>[11]</sup>,过早添加肠外营养有害无益<sup>[12]</sup>,早期肠内营养可降低 ICU 内获得性肌无力的发生率<sup>[10]</sup>。

#### 4.5 强化胰岛素治疗

强化胰岛素治疗(intensive insulin therapy, IIT)可降低 CIP 的发生率并改善其预后,但对有糖尿病的患者无法得到这种获益<sup>[4]</sup>;同时 IIT 增加低血糖风险<sup>[12]</sup>。IIT 的具体应用指征、理想的血糖水平还需要更多的研究结果来明确。

#### 4.6 肌肉电刺激治疗

近期研究表明肌肉电刺激有助于改善危重症患者的肌力和肌容积<sup>[4,13]</sup>,但针对不同病情的危重症患者,尤其是生命体征不稳定者,其应用指征和具体方法有待进一步明确。

### 5 预后

CIM 和/或 CIP 的发生可延长患者的机械通气时间和在院治疗时间,提高在院死亡率<sup>[2]</sup>,还可导致长期的功能障碍,近 1/3 的 CIM 和/或 CIP 患者无法恢复独立行走或自主呼吸能力<sup>[2,9]</sup>。近期的多项研究结果显示 CIM 和/或 CIP 患者功能恢复的速度的程度与具体诊断相关,CIM 的长期预后好于 CIP 及 CIP 合并 CIM<sup>[6,14]</sup>。CIP 是 ICU 患者辅助通气时间延长、呼吸机脱离困难的独立危险因素,也是导致患者长期功能障碍的主要原因<sup>[9]</sup>。在 CIM 的各亚型中,急性坏死性肌病预后不良,横纹肌溶解、恶病质性肌病和粗肌丝肌球蛋白缺失则预后较好。

### 参 考 文 献

- [1] Lacomis D. Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness. *Muscle Nerve*, 2013, 47(3): 452-463.
- [2] Argov Z, Latronico N. Neuromuscular complications in inten-

- sive care patients. *Handbook Clin Neurol*, 2014, 121 (108): 1673-1685.
- [3] Lacomis D. Neuromuscular disorders in critically ill patients: Review and update. *J Clin Neuromusc Dis*, 2011, 12 (4): 197-218.
- [4] Ydemann M, Eddelien HS, Lauritsen AO. Treatment of critical illness polyneuropathy and/or myopathy—a systematic review. *Danish Med J*, 2012, 59 (10): 1-7.
- [5] Khan J, Harrison TB, Rich MM. Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin*, 2008, 24 (1): 165-177.
- [6] Koch S, Spuler S, Deja M, et al. Critical illness myopathy is frequent: Accompanying neuropathy protracts icu discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82 (3): 287-293.
- [7] Semmler A, Okulla T, Kaiser M, et al. Long-term neuromuscular sequelae of critical illness. *J Neurol*, 2013, 260 (2): 151-157.
- [8] Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: A prospective observational study. *Crit Care*, 2010, 14 (3): R119.
- [9] Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: A major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*, 2011, 10 (10): 931-941.
- [10] Eikermann M, Latronico N. What is new in prevention of muscle weakness in critically ill patients? *Intens Care Med*, 2013, 39 (12): 2200-2203.
- [11] Latronico N, Nisoli E, Eikermann M. Muscle weakness and nutrition in critical illness: Matching nutrient supply and use. *Lancet. Respirat Med*, 2013, 1 (8): 589-590.
- [12] Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, et al. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Databa System Rev*, 2014, 1: CD006832.
- [13] Maffiuletti NA, Roig M, Karatzanos E, et al. Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: a systematic review. *BMC Med*, 2013, 11 (5): 137-146.
- [14] Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, et al. Long term recovery in critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 2014 (published online).

## 脑微出血的临床意义

涂雪松

北京脑血管病医院, 北京市 100039

**摘要:** 脑微出血 (CMBs) 是一种脑小血管病, 但又与某些脑部疾病具有相关性, 可以用来预测某些脑部疾病的发生。加强对 CMBs 的研究, 不但对脑小血管病的防治, 而且对 CMBs 相关性脑部疾病的防治有积极意义。CMBs 与某些脑部疾病的相关性, 目前并未完全明晰。根据已有的资料, CMBs 与卒中后抑郁 (poststroke depression, PSD)、血管性认知损害 (vascular cognitive impairment, VCI) 具有一定的相关性, 但 CMBs 与缺血性卒中、出血性卒中、出血性转化 (hemorrhage transformation, HT)、脑白质疏松 (leukoaraiosis, LA) 的相关性, 目前还有争议。

**关键词:** 脑微出血; 卒中后抑郁; 脑白质疏松; 血管性认知损害

脑微出血 (cerebral microbleeds, CMBs) 是指在 MRI 的 SWI 序列上直径 2 ~ 5 mm 的异常低信号区<sup>[1]</sup>。CMBs 通常无症状, 因此, 临床上不易发现, 即使进行神经影像学检查也不易发现, 但 Guo 等<sup>[2]</sup>的研究显示, 在对 CMBs 的 MRI 诊断上, 三维快速回波磁敏感加权成像 (three-dimensional fast

field echo susceptibility-weighted imaging, 3D-FFESWI, SWI) 序列高于 MRI 梯度回波 T<sub>2</sub> 加权成像 (GE-T<sub>2</sub>\*WI) 序列。CMBs 是一种脑小血管病, 又与某些脑部疾病有相关性, 因此, 为了加强临床医生对 CMBs 的认识, 现将有关材料进行综述。

收稿日期: 2014-05-13; 修回日期: 2014-07-21

作者简介: 涂雪松, 男, 主治医师。E-mail: Tmm\_888@163.com。